

仲晨, 刘梅, 高焱, 等. 虾青素口服纳米制剂的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(10): 395–400. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023070028

ZHONG Chen, LIU Mei, GAO Yan, et al. Research Progress on Oral Nano-formulation to Deliver Astaxanthin[J]. Science and Technology of Food Industry, 2024, 45(10): 395–400. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023070028

· 专题综述 ·

虾青素口服纳米制剂的研究进展

仲 晨¹, 刘 梅¹, 高 焱¹, 徐科凤¹, 王 颖^{1,2,*}

(1. 山东省海洋科学研究院, 山东青岛 266104;

2. 青岛市水产生物品质评价工程研究中心, 山东青岛 266104)

摘 要: 虾青素 (Astaxanthin, AST) 是一种脂溶性叶黄素类胡萝卜素, 具有良好的抗氧化、抗炎和免疫调节活性。然而, 因其口服生物利用度较差, 临床应用有限。近年来, 为了提高虾青素的生物利用度, 各种类型的纳米制剂被广泛研究。其中纳米乳液、脂质体、固体脂质纳米颗粒、壳聚糖纳米颗粒和聚乳酸-羟基乙酸聚合物 (poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA) 纳米颗粒已被证明可有效提高虾青素的口服生物利用度。本综述中, 基于体外和体内研究数据和结果, 总结了不同类型的纳米制剂对于提高虾青素口服生物利用度的研究进展, 为今后虾青素口服剂型的开发提供参考, 实现其在临床中的应用价值。

关键词: 虾青素, 口服制剂, 纳米颗粒, 生物利用度

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2024)10-0395-06

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2023070028



本文网刊:

Research Progress on Oral Nano-formulation to Deliver Astaxanthin

ZHONG Chen¹, LIU Mei¹, GAO Yan¹, XU Kefeng¹, WANG Ying^{1,2,*}

(1. Marine Science Research Institute of Shandong Province, Qingdao 266104, China;

2. Municipal Engineering Research Center of Aquatic Biological Quality Evaluation and Application, Qingdao 266104, China)

Abstract: Astaxanthin is a fat-soluble lutein carotenoid with good antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory activities. However, its poor oral bioavailability lead to limited clinical application. Recently, in order to improve the bioavailability of astaxanthin, various types of nano-formulations have been widely studied. Nano-emulsion, liposome, solid lipid nanoparticles, chitosan and PLGA nanoparticles have been shown to effectively improve the oral bioavailability of astaxanthin. In this review, based on *in vitro* and *in vivo* studies, the research progress of nano-formulations for improving the oral bioavailability of astaxanthin are summarized, providing reference for the development of oral delivery of astaxanthin, and achieving its clinical application value in the future.

Key words: astaxanthin; oral formulation; nanoparticles; bioavailability

虾青素 (Astaxanthin, AST), 化学名为 3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素, 是一种脂溶性叶黄素类胡萝卜素, 存在于贝类、甲壳类和某些植物中^[1]。由于具有显著的抗氧化性能, 虾青素在预防和治疗癌症、糖尿病、心血管疾病^[2] 以及保护神经系统^[3] 等方面发挥重要作用。此外, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已经批准虾青素作为

食用色素使用^[4]。然而, 虾青素水溶性差, 体内吸收率低, 在热、光或氧的作用下容易降解, 限制了其在临床中的应用^[5]。近年来, 为了提高虾青素的生物利用度, 各种类型的纳米制剂被广泛研究。与静脉给药相比, 口服给药无痛、患者依从性好、成本效益显著, 被认为是最具潜力的给药方式^[6]。其中纳米乳液、脂质体、固体脂质纳米颗粒、壳聚糖纳米颗粒和聚乳

收稿日期: 2023-07-05

基金项目: 山东省现代农业产业技术体系建设任务-加工与质量控制岗位 (SDAIT-13-07); 山东省海洋科学研究院科研补助经费项目-集约化养殖渔用生物制品开发与应用。

作者简介: 仲晨 (1993-), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向: 生物医药, E-mail: 1369047180@qq.com。

* 通信作者: 王颖 (1971-), 女, 硕士, 研究员, 研究方向: 水产资源利用, E-mail: food_rc@sina.com。

酸-羟基乙酸聚合物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)纳米颗粒已被证明可有效提高虾青素的口服生物利用度^[7]。本文旨在总结不同类型的纳米制剂对于提高虾青素口服生物利用度的作用,为今后虾青素口服剂型的开发提供参考依据。

1 虾青素的来源、结构及功能

1.1 来源

虾青素有多种不同的来源,包括微生物、植物和动物^[8]。微生物来源包括藻类,主要有雨生红球藻、小球藻、绿球藻;细菌,主要有副球菌属和短波单胞菌属;真菌,主要有担菌酵母、红发夫酵母;原生生物,主要有破囊壶菌^[9-10]。植物主要包括凤仙花和黄花蒿^[11]。动物来源包括鸟类,如火烈鸟和鹌鹑;海洋生物,主要有鲑鱼、螃蟹、龙虾和磷虾^[10,12]。基因工程改造的菌株如大肠杆菌、酿酒酵母也可产生虾青素^[9]。其中,雨生红球藻中虾青素的提取率最高,可达1.5%~3.0%^[13]。虾青素除了天然来源,还可以通过化学催化人工合成。合成的虾青素在组成上与天然的不同,含有各种立体异构体,其中一些不是天然存在的,生物利用度较差^[8]。此外,由于人工合成的虾青素对人体健康的影响尚不明确,目前在食品、制药和化妆品行业中首要选择天然来源的虾青素^[8]。

1.2 结构

像大多数已知的类胡萝卜素一样,虾青素包含一个C40骨架,由连接的异戊二烯单元组成。该单元由11个共轭双键组成,虾青素的红色特征以及抗氧化活性与其有关。虾青素两个端环都含有一个羟基(-OH),位于两个不对称碳(C)的3和3'位置。根据不对称C3的羟基构型,形成了三种不同的同分异构体:(3S, 3'S)、(3S, 3'R)和(3R, 3'R),如图1所示。这三种同分异构体在生物利用度、物理化学和生物学性质上均有所不同,例如,异构体之间的差异影响了生物体的抗氧化性能^[14]。有研究表明,水生动物体内虾青素异构体的积累与饲料中虾青素的异构体构

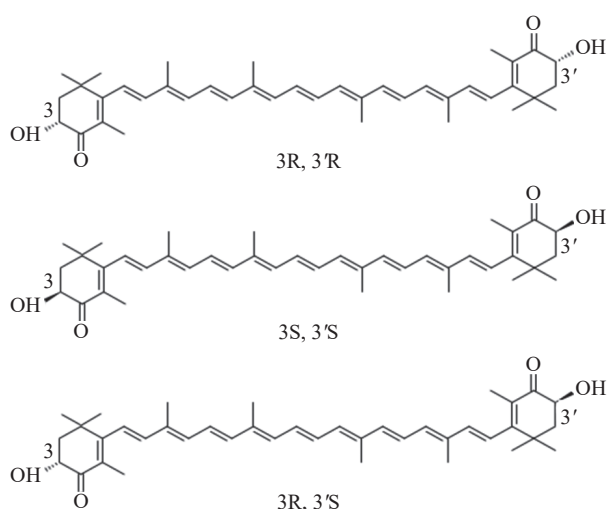


图1 虾青素的立体结构

Fig.1 Stereoscopic structure of astaxanthin

型有关,并且具有物种和组织特异性^[15]。此外,-OH可以与脂肪酸,如棕榈酸、油酸、硬脂酸或亚油酸反应,形成单酯或二酯,从而增加虾青素在细胞中的溶解度^[16]。虾青素以反式和顺式(E和Z)几何异构体的形式存在,这取决于多烯链中双键的构型,其中主要以全反式为主^[17]。虾青素含有的高度不饱和结构使其容易遭受空气氧化和光氧化的破坏,从而导致其在应用过程中的稳定性和生物利用度较低^[18]。虾青素的水溶性差也极大地限制了其在生物体内的吸收^[18]。因此,研究有效的递送策略对于提高虾青素的稳定性、溶解度和生物利用度至关重要。

1.3 功能

虾青素具有良好的抗氧化性能,其可以清除自由基、保护线粒体、降低炎症以及抵御糖基化^[19];并且能够有效防止氧化应激、协同抵御脂质过氧化^[20]。虾青素可穿过血脑和血视网膜屏障^[21],在眼睛、大脑和中枢神经系统中发挥抗氧化和抗炎作用,具有神经保护作用^[22]。急性毒性、诱变性、转基因性、胎儿毒性和生殖毒性实验均证实虾青素的安全性^[23]。虽然虾青素具有很高的药理潜力,但由于溶解度和稳定性较差,极大地限制了其在临床中的应用^[24]。

2 虾青素口服纳米制剂

口服给药是大多数人常用且喜欢的服药方式。口服给药方便患者随时服药,提高患者依从性。此外,口服剂型的制备过程不需要严格的无菌条件^[25]。纳米给药系统是口服给药的良好途径之一,它可以改善药物在胃肠道(gastrointestinal tract, GI)环境中的稳定性,增强靶向性,同时增加药物的吸收、溶解和生物利用度^[26]。为了克服虾青素生物利用度低和不稳定性等缺陷,纳米给药系统已被用于虾青素的递送研究。本论文中主要介绍基于脂质的纳米制剂和聚合纳米颗粒,表1对此进行了总结。

2.1 基于脂质的纳米制剂

脂质纳米载体主要由脂质组成,主要用于递送疏水性化合物。将虾青素制备成脂质纳米颗粒可提高其生物利用度,在体内达到较高的药物浓度,并且增强稳定性^[26]。

2.1.1 纳米乳剂 纳米乳剂是一种胶体颗粒系统,在乳化剂存在下由稳定的油相和水相结合产生。粒径10~200 nm,呈现小液滴乳液形式,具有稳定的抗沉降性。乳化剂除了对乳剂的组成和液滴大小有影响外,还起到中间相的作用,增强乳剂的稳定性^[27-28]。纳米乳剂有三种类型:(1)水滴分散在连续油相的油包水纳米乳(W/O);(2)以油滴为分散相、水为连续相的水包油纳米乳(O/W);(3)双连续纳米乳(B.C)^[24]。Shen等^[29]利用乳清分离蛋白(whey protein isolate, WPI)、聚合乳清蛋白(polymerized whey protein, PWP)、WPI-卵磷脂、PWP-卵磷脂、卵磷脂和Tween20六种不同的乳化剂制备虾青素乳

表 1 虾青素口服纳米制剂总结
Table 1 Summary of oral nano-formulations of astaxanthin

纳米剂型	制备方法	研究结果 (对比于游离虾青素)
基于脂质的纳米制剂	纳米乳剂	高压均质、超声法、反向乳化/自乳化、自组装等 Caco-2细胞对虾青素的摄取增加 ^[29] ; 大鼠血浆中虾青素血药峰浓度($C_{\max}$)增加,达到 698.7 ± 38.7 ng/mL ^[30] ; 虾青素有效积累于小鼠结肠组织中 ^[31] ; 改善虾青素食品的风味、稳定性 ^[32]
	脂质体	薄膜水化法、反向蒸发法、注入法、复乳法等 Caco-2细胞对虾青素的摄取增加,且载体中磷脂成分含量越高,其递送虾青素的细胞摄取率越高 ^[37]
	固体脂质纳米颗粒(SLN)	高压均质、微乳液法 低浓度虾青素($0.25\text{ }\mu\text{g/mL}$)也表现出强抗氧化活性 ^[43] ; 虾青素在胃肠道模拟液中稳定性、释放率增强 ^[44]
	壳聚糖纳米颗粒	交联法、离子凝胶法、溶剂蒸发法 虾青素在胃肠道模拟液中稳定性增强,抗氧化活性提高 ^[46-47] ; 大鼠血浆中虾青素 $C_{\max}$ 增加,达到 2264.03 ± 64.58 ng/mL ^[48] ; 虾青素口服生物利用度提高了2倍 ^[49]
其他聚合纳米颗粒	PLGA纳米颗粒	复乳溶剂挥发法、纳米粒沉淀法 虾青素在胃肠道模拟液中呈现缓慢释放 ^[52] ; 改善虾青素的溶解度、胃稳定性以及在肠道和血液中的分布 ^[53]

剂,并研究了人结肠癌细胞系 Caco-2 对虾青素的摄取情况。结果发现,包载在乳剂中的虾青素的细胞摄取显著高于游离虾青素;乳剂粒径越小,其细胞膜穿透性越高;与其他乳化剂相比,WPI 制备的纳米乳剂递送虾青素的细胞摄取率更高($P<0.05$)。对于口服制剂来说,在其被肠上皮细胞吸收前需要经过胃肠道(口腔、胃、小肠和肠粘膜),因此,乳清蛋白乳剂经过消化系统的作用后可能会被肠上皮细胞更好地吸收,从而有助于提高虾青素的生物利用度^[21]。Affandi 等^[30]将虾青素油(16%)与纯净水(80% w/w)混合,添加 Tween80 和卵磷脂作为乳化剂制备虾青素纳米乳,并比较三种不同颗粒大小的虾青素乳的口服生物利用度。结果发现,纳米级、微米级虾青素乳与参比制剂的血药峰浓度($C_{\max}$)分别为 698.7 ± 38.7 、 465.1 ± 43.0 和 313.3 ± 12.9 ng/mL,这说明 $C_{\max}$ 与乳液粒径大小有关,乳液粒径越小,表面积越大,吸收率越高,溶解度和渗透性越好。Chen 等^[31]采用(3-羧基戊基三苯基)溴化磷-WPI-葡聚糖偶联物自组装制备虾青素纳米颗粒,双乳液蒸发法将疏辛酸修饰的透明质酸涂覆在纳米颗粒表面,用于治疗结肠炎。体内研究表明纳米颗粒能够靶向并积累于小鼠结肠组织中,其机理可能与虾青素纳米颗粒可以通过调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路来减轻炎症有关^[31]。Gao 等^[32]利用 WPI 和羟丙基- β -环糊精制备了虾青素单酯微胶囊,并将其添加到酸奶中,以期得到一种具有高生物利用度的乳制品。结果表明,该微胶囊酸奶显著改善了虾青素单酯的稳定性和风味;并且有效提高了其在雌性 ICR 小鼠中的口服生物利用度。

2.1.2 脂质体 脂质体的结构与细胞膜相似,是由一个或多个核心为水相的磷脂双层结构组成的球形囊泡,通常是由天然或加工的磷脂与胆固醇合成。相较于其他传统的药物递送系统,脂质体尺寸更小,包封率更高,生物相容性与安全性更高^[33]。脂质体具有很高的稳定性,可以递送疫苗、类固醇等活性成分,也可用于传递亲脂性生物活性物质,如虾青素^[34-35]。脂质体具有保护活性成分不被降解和提高药物靶向性

的能力^[36]。Sangsuriyawong 等^[37]通过 Caco-2 细胞摄取评估了虾青素脂质体的生物利用度。研究发现磷脂(phosphatidylcholine, PC)含量为 70% 的虾青素脂质体的细胞摄取率高达 95.33%,而磷脂含量为 23% 的脂质体没有被细胞吸收,这表明磷脂成分含量高的载体具有更好的粘附膜和穿透肠道屏障的能力。此外,还可能由于 70%-PC 脂质体($0.14\text{ }\mu\text{m}$)的粒径小于 23%-PC 脂质体($0.31\text{ }\mu\text{m}$)。因此,亲脂性和较小的粒径是渗透肠道屏障的重要因素之一,从而提高活性化合物的生物利用度。尽管脂质体展现出递送多种生物活性化合物的潜力,但其应用也存在局限性,例如在递送水溶性药物时,药物在血液 中发生泄漏^[36]。目前,有一种类似于脂质体的囊泡被认为能更好地包裹药物,称为类脂质体^[26]。它是一种非离子表面活性剂为基础的体系,囊泡内部存在多种力如范德华力、熵斥力,维持囊体的囊泡结构^[38]。该结构能够包载亲水和疏水性化合物,其中亲水化合物可以存在囊泡或双层表面水相中,疏水化合物包封在非水的双层核心^[39]。目前尚未有研究报道类脂质体递送虾青素,这为今后虾青素载体的开发提供一种新的策略。

2.1.3 固体脂质纳米颗粒 固体脂质纳米颗粒(solid lipid nanoparticles, SLNs)由可生物降解的固体脂质组成,通过表面活性剂产生胶体载体,其直径在 50~1000 nm^[40]。纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLCs)是继 SLNs 之后的第二代脂质纳米颗粒。NLCs 是通过固体和液体脂质混合产生的纳米颗粒,与 SLNs 相比,基质结构不同^[41]。这两种载体系统可通过高压均质和微乳液的方法合成^[41],适用于递送口服吸收有限的亲脂性药物^[42]。Wang 等^[43]研究发现,与 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的游离虾青素相比,SLNs 包载的虾青素在低浓度($0.25\text{ }\mu\text{g/mL}$)也表现出强抗氧化活性。Li 等^[44]研究发现,与游离虾青素相比,SLNs 包载的虾青素在胃肠道模拟液中表现出良好的稳定性,并且虾青素的释放率增强。游离虾青素被迅速分解,分解率高达 $68.3\%\pm1.5\%$,而 SLNs 包

载的虾青素分解率为 10%, 这说明 SLNs 可以保护虾青素不被降解。然而, SLNs 也有局限性, 例如在储存期间药物会从载体中泄露。NLCs 的脂质再结晶少于 SLNs, 因此可以减少储存过程中药物的泄露^[45]。目前, 许多研究者对 NLCs 口服递送虾青素进行了研究, 与 SLNs 相比 NLCs 具有更好的化学稳定性^[26]。

2.2 其他聚合纳米颗粒

2.2.1 壳聚糖纳米颗粒 壳聚糖是带正电荷的多糖, 具有生物可降解以及对细胞膜的亲和力高等特性。通过交联法、离子凝胶法和溶剂蒸发法可制备壳聚糖纳米颗粒^[46-48]。Hu 等^[46]通过交联法制备壳聚糖-酪蛋白-氧化葡聚糖纳米颗粒用于提高虾青素口服生物利用度。结果发现, 壳聚糖-酪蛋白-氧化葡聚糖纳米颗粒(粒径 120 nm)提高了虾青素在胃肠道模拟液中的稳定性, 并且相比于游离虾青素, 包载的虾青素的抗氧化活性可达 85.6%。Kim 等^[47]通过离子凝胶法制备壳聚糖-三聚磷酸纳米颗粒包载虾青素, 并研究了其稳定性、抗氧化活性和虾青素的生物利用度。结果表明, 壳聚糖-三聚磷酸纳米颗粒包载的虾青素在胃肠道模拟液中释放的时间延长; 通过铁还原抗氧化法评估其包载的虾青素的抗氧化活性良好。Zhu 等^[48]采用溶剂蒸发法制备了一种新型聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 接枝壳聚糖纳米颗粒包封虾青素。研究发现, 与游离的虾青素相比, 包裹在纳米颗粒中的虾青素在肠道被很好地吸收, 达到 20 $\mu\text{g/mL}$; 体内实验测得 C_{max} 分别为 231.45 $\pm$ 7.47 和 2264.03 $\pm$ 64.58 ng/mL, 这说明 PEG 接枝壳聚糖纳米颗粒包载虾青素可显著提高其生物利用度^[48]。壳聚糖纳米颗粒具有缓释特性, 其可抵御胃肠道消化液对虾青素的降解; 此外, 壳聚糖纳米颗粒具有更高的表面积, 有助于颗粒通过细胞膜, 从而提高虾青素的口服生物利用度^[47-48]。Guan 等构建了壳聚糖/DNA 纳米体系, 并通过冷冻干燥技术制备得到纳米粉剂用于口服递送虾青素^[49]。结果表明, 与游离虾青素相比, 包载虾青素的纳米粉剂具有更强的抗氧化作用, 显著降低了酒精性急性肝损伤小鼠体内丙二醛和蛋白羰基含量, 并提高了谷胱甘肽含量和超氧化物歧化酶活性; 纳米粉剂中虾青素的口服生物利用度提高了 2 倍。此外, 该纳米体系中壳聚糖存在于颗粒表层, 通过质子化氨基和磷酸基之间的静电相互作用, 在酸性环境(例如胃)中形成了致密的纳米结构, 加上天然 DNA 存在于颗粒的内核中, 实现了虾青素的可控释放。

2.2.2 PLGA 纳米颗粒 PLGA 聚合物纳米颗粒由于其可控和缓释特性、低毒性以及良好的组织和细胞生物相容性, 已被美国 FDA 批准用于药物递送^[50]。PLGA 制备所得的纳米颗粒具有可生物降解性, 且在 GI 环境中水解后毒性较低, 因此常被用作紫杉醇、辅酶 Q10 和维生素 E 等活性成分的递送载体^[51]。

Liu 等^[52]制备了一种壳聚糖寡糖和 PLGA 组成的核壳纳米颗粒包载虾青素, 通过反溶剂沉淀法制备壳聚糖芯, 静电沉积法制备包衣。结果发现, 纳米颗粒包载的虾青素在体外胃肠道模拟的酸性环境中展现出最快的释放速率, 位于纳米颗粒表面的虾青素快速扩散形成初始的爆发式释放, 然后核心中的剩余虾青素通过核壳结构缓慢扩散, 从而能够在胃 (pH2.1) 和小肠 (pH7.4) 条件下更持久地释放。壳聚糖寡糖-PLGA 纳米颗粒包载的虾青素在水中具有良好的分散性, 溶解度提高, 口服生物利用度也随之提高。Zhang 等^[53]利用带正电荷的壳聚糖/PLGA 纳米颗粒包载虾青素, 并将其附着在天然带负电的微藻表面, 构建了一种壳聚糖/PLGA-微藻纳米系统。研究表明, 壳聚糖/PLGA 纳米颗粒能够改善虾青素的溶解度、胃稳定性, 促进其细胞摄取和肠道吸收; 并且微藻与壳聚糖/PLGA 纳米颗粒具有协同作用, 能够改善虾青素在肠道和血液中的分布, 提高其口服生物利用度。

3 结论

目前多种类型的纳米给药系统用于口服递送虾青素, 主要包括纳米乳剂、脂质体、SLNs、壳聚糖纳米颗粒和 PLGA 纳米颗粒。其中纳米乳剂由于具有脂相能够溶解疏水性化合物而使虾青素稳定存在于疏水核心^[54]; 然而由于絮凝、沉淀、成乳和开裂等作用, 纳米乳剂在储存中可能产生混浊或分层。脂质体相较于其他传统的药物递送系统, 尺寸更小, 包封率更高, 生物相容性与安全性好; 但其在包封水溶性药物时, 药物会在血液发生泄漏, 储存稳定性差。SLNs 具有包封率高、无毒、易于大规模生产和可冻干的优点^[42], 然而其静脉给药后的半衰期很短^[8,55]。泊洛沙姆等表面活性剂涂于表面可改变 SLNs 的生物分布, 改善其血液循环时间和在非网状内皮系统器官中的沉积^[56-57]。壳聚糖纳米颗粒作为口服给药载体具有良好的生物利用度和稳定性, 然而交联法制备过程中使用的表面活性剂毒性较大、离子凝胶法制备的纳米颗粒粒径大, 分散性差^[58]。PLGA 纳米颗粒可以防止药物降解并增加其稳定性; 此外, 由于其粒径小能够穿越细胞膜或者血脑屏障, 实现药物的靶向递送^[50]。然而, 该系统也存在一些缺点, 例如对于多数药物的载药量低、生产成本低以及扩大规模困难。因此, 在应用过程中应根据实际需求选择最佳的纳米制剂类型以及制备方法。

4 展望

研究表明, 纳米递送系统可以提高虾青素的口服生物利用度。脂质纳米载体和聚合纳米颗粒已被研究用于虾青素的递送, 旨在改善其细胞渗透性、细胞吸收和提高口服生物利用度。然而, 目前关于虾青素口服生物利用度的研究有限。此外, 虽然虾青素有很好的药理特性, 但关于其临床应用的研究数据仍然很少, 大多数研究结果依赖于体外研究^[59]。因此, 今后需要开展更多体内与临床研究以及新型纳米载

体的探索,将虾青素口服制剂转化到实际临床应用中。

© The Author(s) 2024. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] XU L, YU H X, SUN H B, et al. Optimized nonionic emulsifier for the efficient delivery of astaxanthin nanodispersions to retina: *in vivo* and *ex vivo* evaluations[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 1222–1234.
- [2] GUERIN M, HUNTLEY M E, OLAIZOLA M. Haematococcus astaxanthin: Applications for human health and nutrition[J]. *Trends Biotechnol*, 2003, 21(5): 210–216.
- [3] FAKHRI S, ANEVA I Y, FARZAEI M H, et al. The neuroprotective effects of astaxanthin: Therapeutic targets and clinical perspective[J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2640.
- [4] PASHKOW F J, WATUMULL D G, CAMPBELL C L. Astaxanthin: A novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(10A): 58–68.
- [5] CHEN S Q, WANG J Y, FENG J T, et al. Research progress of astaxanthin nano-based drug delivery system: Applications, prospects and challenges?[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1102888.
- [6] LAMSON N G, BERGER A, FEIN K C, et al. Anionic nanoparticles enable the oral delivery of proteins by enhancing intestinal permeability[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(1): 84–96.
- [7] ABDOL WAHAB N R, MEOR MOHD AFFANDI M M R, FAKURAZI S, et al. Nanocarrier system: State-of-the-art in oral delivery of astaxanthin[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9): 1676.
- [8] ABDELAZIM K, GHIT A, ASSAL D, et al. Production and therapeutic use of astaxanthin in the nanotechnology era[J]. *Pharmacol Rep*, 2023, 75(4): 771–790.
- [9] BASIONY M, OUYANG L M, WANG D N, et al. Optimization of microbial cell factories for astaxanthin production: Biosynthesis and regulations, engineering strategies and fermentation optimization strategies[J]. *Synth Syst Biotechnol*, 2022, 7(2): 689–704.
- [10] YAQOOB Z, ARSHAD M S, IMRAN M, et al. Mechanistic role of astaxanthin derived from shrimp against certain metabolic disorders[J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 10(1): 12–20.
- [11] STACHOWIAK B, SZULC P. Astaxanthin for the food industry[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2666.
- [12] ZHANG C Q, CHEN X X, TOO H P. Microbial astaxanthin biosynthesis: Recent achievements, challenges, and commercialization outlook[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(13): 5725–5737.
- [13] LI J J, GUO C Y, WU J Y. Astaxanthin in liver health and disease: A potential therapeutic agent[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2275–2285.
- [14] PEREZ-LOPEZ P, GONZALEZ-GARCIA S, JERYES C, et al. Life cycle assessment of the production of the red antioxidant carotenoid astaxanthin by microalgae: from lab to pilot scale[J]. *J Clean Prod*, 2014, 64: 332–344.
- [15] YU W J, LIU J G. Astaxanthin isomers: Selective distribution and isomerization in aquatic animals[J]. *Aquaculture*, 2020, 520: 734915.
- [16] AMBATI R R, PHANG S M, RAVI S, et al. Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications-a review[J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(1): 128–152.
- [17] OSTERLIE M, BJERKENG B, LIAAEN-JENSEN S. Accumulation of astaxanthin all-E, 9Z and 13Z geometrical isomers and 3 and 3' RS optical isomers in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) is selective[J]. *J Nutr*, 1999, 129(2): 391–398.
- [18] CHEN Y N, TIE S S, ZHANG X D, et al. Preparation and characterization of glycosylated protein nanoparticles for astaxanthin mitochondria targeting delivery[J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 7718–7727.
- [19] SATOH T. *Nutraceuticals*[M]. Boston: Academic Press, 2016: 531–539.
- [20] RADICE R P, LIMONGI A R, VIVIANO E, et al. Effects of astaxanthin in animal models of obesity-associated diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 171: 156–168.
- [21] MICHAELIS K, HOFFMANN M M, DREIS S, et al. Covalent linkage of apolipoprotein e to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the brain[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(3): 1246–1253.
- [22] MARTINEZ-ÁLVAREZ Ó, CALVO M M, GOMEZ-ESTACA J. Recent advances in astaxanthin micro/nanoencapsulation to improve its stability and functionality as a food ingredient[J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(8): 406.
- [23] AHMADI A R, AYAZI-NASRABADI R. Astaxanthin protective barrier and its ability to improve the health in patients with COVID-19[J]. *Iran J Microbiol*, 2021, 13(4): 434–441.
- [24] CHEN Y N, SU W T, TIE S S, et al. Advances of astaxanthin-based delivery systems for precision nutrition[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2022, 127: 63–73.
- [25] JIANG L, SUN Y, LU A, et al. Ionic liquids: Promising approach for oral drug delivery[J]. *Pharm Res*, 2022, 39(10): 2353–2365.
- [26] DATE A A, HANES J, ENSIGN L M. Nanoparticles for oral delivery: design, evaluation and state-of-the-art[J]. *J Control Release*, 2016, 240: 504–526.
- [27] JAISWAL M, DUDHE R, SHARMA P K. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system[J]. *3 Biotech*, 2015, 5(2): 123–127.
- [28] JEEVANANDAM J, CHAN Y S, DANQUAH M K. Nanoformulations of drugs: Recent developments, impact and challenges[J]. *Biochimie*, 2016, 128–129: 99–112.
- [29] SHEN X, FANG T Q, ZHENG J, et al. Physicochemical properties and cellular uptake of astaxanthin-loaded emulsions[J]. *Molecules*, 2019, 24(4): 727.
- [30] MEOR MOLD AFFANDI M M R, JULIANTO T, MAJEED A B A. Enhanced oral bioavailability of astaxanthin with droplet size reduction[J]. *Food Sci Technol Res*, 2012, 18: 549–554.
- [31] CHEN Y N, SU W T, TIE S S, et al. Orally deliverable sequence-targeted astaxanthin nanoparticles for colitis alleviation[J]. *Biomaterials*, 2023, 293: 121976.
- [32] GAO Q, QIAO X, YANG L, et al. Effects of microencapsulation in dairy matrix on the quality characteristics and bioavailability of docosahexaenoic acid astaxanthin[J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102(13): 5711–5719.
- [33] LARGE D E, ABDELMESSIH R G, FINK E A, et al. Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176: 113851.

- [34] KUMAR M, BISHNOI R S, SHUKLA A K, et al. Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: A review[J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2019, 24(3): 225–234.
- [35] JAFARI Z, BIGHAM A, SADEGHI S, et al. Nanotechnology-abetted astaxanthin formulations in multimodel therapeutic and biomedical applications[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(1): 2–36.
- [36] PENG C H, CHANG C H, PENG R Y, et al. Improved membrane transport of astaxanthine by liposomal encapsulation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(2): 154–161.
- [37] SANGSURIYAWONG A, LIMPAWATTANA M, SIRIWAN D, et al. Properties and bioavailability assessment of shrimp astaxanthin loaded liposomes[J]. *Food Sci Biotechnol*, 2018, 28(2): 529–537.
- [38] KAZI K M, MANDAL A S, BISWAS N, et al. Niosome: A future of targeted drug delivery systems[J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2010, 1(4): 374–380.
- [39] ROSTAMABADI H, FALSAFI S R, JAFARI S M. Nanoencapsulation of carotenoids within lipid-based nanocarriers[J]. *J Control Release*, 2019, 298: 38–67.
- [40] SANTONOCITO D, RACITI G, CAMPISI A, et al. Astaxanthin-loaded stealth lipid nanoparticles (AST-SSLN) as potential carriers for the treatment of Alzheimer's disease: Formulation development and optimization[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11(2): 391.
- [41] MUCHOW M, MAINCENT P, MULLER R H. Lipid nanoparticles with a solid matrix (SLN, NLC, LDC) for oral drug delivery[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(12): 1394–1405.
- [42] ISLAN G A, CACCICEDO M L, BOSIO V E, et al. Advances in smart nanopreparations for oral drug delivery[J]. *Smart Pharmaceutical Nanocarriers*, 2015: 479–521.
- [43] WANG T, HU Q, LEE J Y, et al. Solid lipid-polymer hybrid nanoparticles by in situ conjugation for oral delivery of astaxanthin[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(36): 9473–9480.
- [44] LI M, ZAHI M R, YUAN Q, et al. Preparation and stability of astaxanthin solid lipid nanoparticles based on stearic acid[J]. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2016, 118: 592–602.
- [45] JAIN P, RAHI P, PANDEY V, et al. Nanostructure lipid carriers: a modish contrivance to overcome the ultraviolet effects[J]. *Egypt J Basic Appl Sci*, 2017, 4: 89–100.
- [46] HU Q B, HU S Q, FLEMING E, et al. Chitosan-caseinate-dextran ternary complex nanoparticles for potential oral delivery of astaxanthin with significantly improved bioactivity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 151: 747–756.
- [47] KIM E S, BAEK Y, YOO H J, et al. Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles prepared by ionic gelation improve the antioxidant activities of astaxanthin in the *in vitro* and *in vivo* model[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 479.
- [48] ZHU Y, GU Z Q, LIAO Y W, et al. Improved intestinal absorption and oral bioavailability of astaxanthin using poly (ethylene glycol)-graft-chitosan nanoparticles: Preparation, *in vitro* evaluation, and pharmacokinetics in rats[J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102(3): 1002–1011.
- [49] GUAN L, LIU J L, YU H J Y, et al. Water-dispersible astaxanthin-rich nanopowder: Preparation, oral safety and antioxidant activity *in vivo* [J]. *Food Funct*, 2019, 10(3): 1386–1397.
- [50] SADAT TABATABAEI MIRAKABAD F, NEJATI-KOSHI K, AKBARZADEH A, et al. PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(2): 517–535.
- [51] KU AIZUDDIN K A, NURLINA M A, KHURIAH A H, et al. Development of astaxanthin-loaded biodegradable nanoparticles by nanoprecipitation method[J]. *Int J Pharm Technol*, 2014, 5: 5962–5972.
- [52] LIU C Z, ZHANG S Z, MCCLEMENTS D J, et al. Design of astaxanthin-loaded core-shell nanoparticles consisting of chitosan oligosaccharides and poly(lactic-co-glycolic acid): Enhancement of water solubility, stability, and bioavailability[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(18): 5113–5121.
- [53] ZHANG D X, HE J, CUI J R, et al. Oral microalgae-nano integrated system against radiation-induced injury[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(11): 10560–10576.
- [54] MALAM Y, LOIZIDOU M, SEIFALIAN A M. Liposomes and nanoparticles: Nanosized vehicles for drug delivery in cancer[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30: 592–599.
- [55] HANS M L, LOWMAN A M. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting[J]. *Curr Opin Solid State Mater Sci*, 2002, 6: 319–327.
- [56] MULLER R H, MAASEN S, WEYHERS H, et al. Phagocytic uptake and cytotoxicity of solid lipid nanoparticles (SLN) sterically stabilized with poloxamine 908 and poloxamer 407[J]. *J Drug Target*, 1996, 4(3): 161–170.
- [57] GASPAR D P, FARIA V, QUINTAS J P, et al. Targeted delivery of lipid nanoparticles by means of surface chemical modification[J]. *Curr Org Chem*, 2017, 21: 2360–2375.
- [58] 贤凤, 程婉婷, 高静. 壳聚糖纳米粒子的制备方法及其作为药物递送载体的应用[J]. *化学试剂*, 2021, 43(12): 1615–1622.
- [59] XIAN F, CHENG W T, GAO J. A review on the preparation methods of chitosan nanoparticles and their applications as drug delivery carriers[J]. *Chemical Reagents*, 2021, 43(12): 1615–1622.
- [59] GASPAR R. Regulatory issues surrounding nanomedicines: Setting the scene for the next generation of nanopharmaceuticals[J]. *Nanomedicine*, 2007, 2: 143–147.